

Statinlerin etkinliği

Efficacy of statins

Dr. Sadi Güleç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

1980'li yıllardan itibaren kullanıma girerek kardiyovasküler morbidite ve mortalitede ciddi azalma sağlayan statinler günümüzün vazgeçilmez ilaçları haline gelmiştir. Klinik çalışmaların düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol için "ne kadar düşük, o kadar iyi" yönünde sonuçlar vermesi ve buna paralel olarak tedavi kılavuzlarında LDL hedeflerinin giderek daha aşağı çekilmesi, bu hedeflere ulaşmada potent statinlerin önemini artırmıştır. Bunlar arasında rosuvastatin, gerek LDL gerekse yüksek yoğunluklu olmayan lipoprotein (non-HDL) kolesterol üzerine olan güçlü etkisiyle hiperkolesterolemi tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği olarak dikkat çekmektedir. Rosuvastatinin onay almış doz aralığı 10-40 mg/gün'dür. Klasik başlangıç dozu olan 10 mg ile LDL-kolesterolde %50, trigliseritte %19, total kolesterolde %35 azalma sağlar; HDL-kolesterolü %8 artırır. Başlangıç dozunda en fazla LDL-kolesterol düşüşü sağlayan statindir. Alındıktan 3-5 saat sonra pik plazma konsantrasyonuna erişir ve statinler arasında en yüksek plazma yarılanma ömrüne (19 saat) sahiptir. Rosuvastatin günde tek doz kullanılır. Diyabet ve metabolik sendrom gibi HDL düşüklüğü ve trigliserid yüksekliğiyle karakterize dislipidemi durumunda etkinliğinde bir azalma olmadığı bildirilmiştir. Rosuvastatin hem hepatik, hem de renal yolla elimine edildiğinden, karaciğer ve böbrek yetersizliği durumunda 5 mg gibi düşük başlangıç dozları tercih edilmelidir. Siklosporin, varfarin, fibrinolitik asit türevleri ve antiasitlerle ilaç etkileşimi yapabileceğinden dikkatli kullanılmalı ve bu ilaçlarla kullanılacaksa, tercihen başlangıç dozu olarak 5 mg seçilmelidir.

1970 yılında HMG-CoA redüktaz enziminin kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturduğunun anlaşılması üzerine Sankyo firmasında çalışan Akira Endo adlı Japon bilim adamı bu enzimin inhibe edilmesiyle kolesterol sentezinin önemli ölçüde bloke edilebileceği hipotezi üzerine çalışmaya

Since 1980s, statins have proved to be essential drugs in current medical practice as they provide significant reduction in cardiovascular morbidity and mortality. The results of clinical trials favoring the least low-density lipoprotein (LDL) cholesterol levels and the corresponding declines recommended in treatment guidelines for target LDL-cholesterol levels have increased the importance of statins. Among them, rosuvastatin has become an important alternative in the treatment of hypercholesterolemia, with its high efficacy in reducing LDL- and non-high-density lipoprotein (non-HDL) cholesterol levels. The approved dose range of rosuvastatin is 10-40 mg/day. The classical initial dose of 10 mg reduces LDL-cholesterol, triglyceride, and total cholesterol levels by 50%, 19%, and 35%, respectively, with an increase of 8% in HDL-cholesterol. It is the statin whose initial dose provides the highest reduction in LDL-cholesterol. Peak plasma concentrations are reached in 3-5 hours and its plasma half-life is the longest among all statins with 19 hours; thus, it is recommended as a single daily dose. No decrease in its efficacy has been reported in cases of diabetes and metabolic syndrome which are associated with dyslipidemia characterized with low HDL and high triglyceride levels. Since rosuvastatin is eliminated by both hepatic and renal mechanisms, its initial dose should be as low as 5 mg in hepatic or renal insufficiencies. Since it may interact with cyclosporin, warfarin, fibrin acid derivatives, and antacids, the use of rosuvastatin with these drugs requires caution, preferably with a 5-mg initial dose.

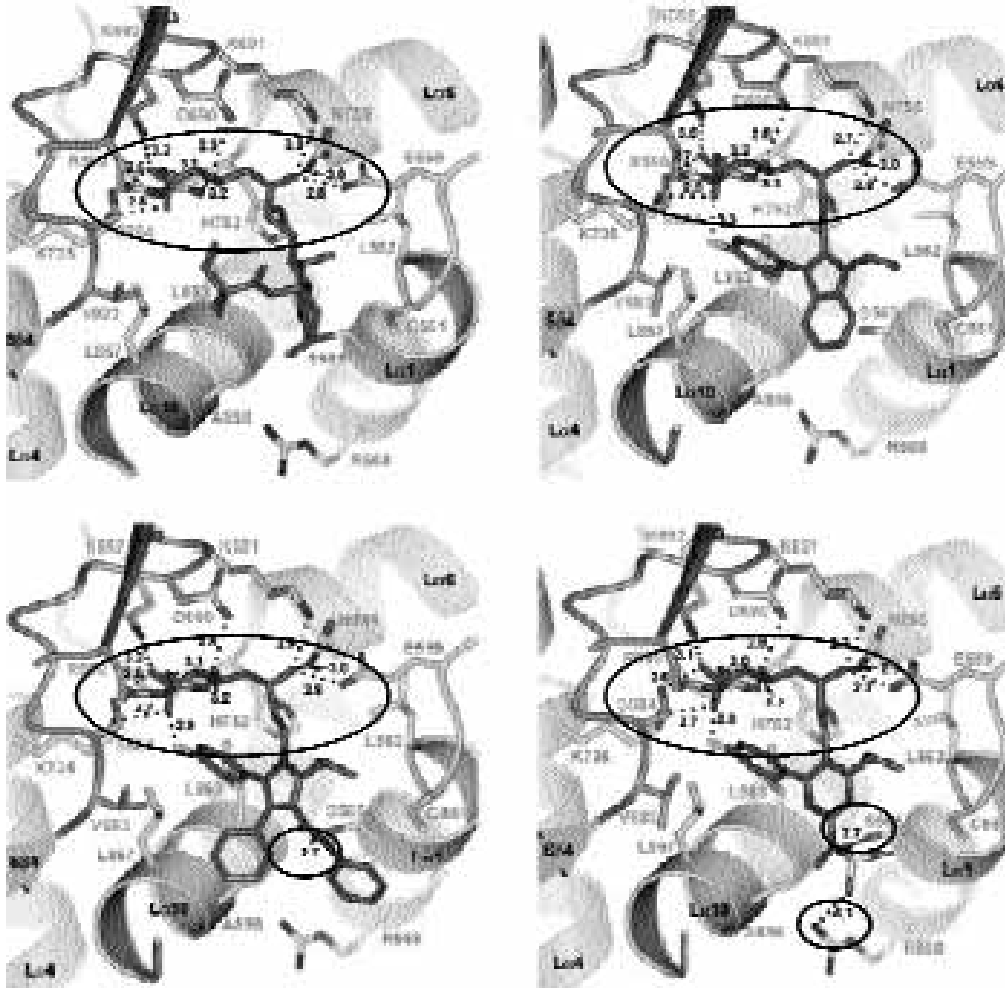
başlamıştı. Ancak dönemin şartlarında sentetik olarak böyle bir molekül oluşturmak mümkün görünmüyordu. Akira Endo o günleri anlatırken "Doğada bulunan bazı mikroorganizmalar, sterol veya diğer mevalonik asit türevleriyle beslenen diğer mikroorganizmalardan korunabilmek amacıyla HMG-CoA re-

düktaz inhibisyonu yapan metabolitler üretiyor olmalıydılar diye düşündüm” diyecekti.^[1] Ona düşen sadece bu mikroorganizmaları bulabilmektir. Bu amaçla 6000 mikroorganizmayı incelemesi gerekti. Nihayet 1976 yılında *Penicilim citrinum* adlı mantar türünde aradığını buldu. Bu mantardan izole ettiği ve mevastatin ismini verdiği madde HMG-CoA redüktazı başarıyla inhibe ediyordu.

Heyecan verici bu araştırma sonuçları geliştirilerek 1979 yılında *Aspergillus terreus*'dan izole edilen lovastatin, ilk statin olarak patent alıp tarihe geçti. Lovastatin ve 1986 yılında kullanıma giren simvastatinle yapılan klinik çalışmalarda beş yıl gibi kısa sayılabilecek bir süre statin kullanımının koroner kalp hastalığı morbidite ve mortalitesini anlamlı derecede azalttığını gösterilmesiyle birlikte statinler ilaç en-

düstrisinin gözdesi oldu. Pravastatin, fluvastatin, se-rivastatin gibi moleküller ardı ardına ABD'de FDA onayı alarak piyasaya verildi. Bir yandan yeni statin molekülleri geliştirilirken bir yandan da bu moleküllerle yapılan çalışmalar LDL değeri ne kadar düşük olursa kalp-damar sağlığı açısından o kadar iyi olacağı yönünde sonuçlar veriyordu. Bu durum, ilki 1988 yılında yayımlanan ABD Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (NCEP ATP) önerilerinin her klinik çalışma sonuçlandıkça LDL hedefini daha da aşağı noktalara çekmesine neden olacaktı.

Bugün gelinen noktaya baktığımızda koroner arter hastalığı veya risk eşdeğeri bulunan hastalarda hedef LDL düzeyi <100 mg/dl, opsiyonel hedef ise <70 mg/dl olarak önerilmektedir.^[2] LDL hedeflerinin bu kadar aşağılara çekilmesi doğal olarak daha potent



Şekil 1. Simvastatin (üst sol), fluvastatin (üst sağ), atorvastatin (alt sol) ve rosuvastatinin (alt sağ). Halka içine alınmış bölgelerdeki kesik noktalar statinin HMG-CoA redüktaz enziminin aktif bölgesiyle yaptığı bağlantıyı göstermektedir. Büyük halka tüm statinlerde bulunan ortak bağlantı bölgesini göstermektedir. Simvastatin ve fluvastatinde farklı olarak atorvastatinde ikinci bir bağlantı bölgesi mevcut. Rosuvastatinde ise atorvastatinde bulunan bağlantı bölgesine ilave olarak bir üçüncü bağlantı bölgesi gözlenmektedir. Bağlantı sayısının çokluğu statinin HMG-CoA redüktaz inhibisyon gücünü artıran özelliklerden biri.

statinlere ihtiyaç duyulmasına neden oldu. İlk olarak diğer moleküllerden daha fazla LDL düşüşü sağlayan atorvastatin, 2003 yılında ise mevcut statinler arasında miligram eşdeğer bazında LDL düşürme potansiyeli en yüksek (en potent) olan rosuvastatin hekimlerin kullanımına sunuldu.

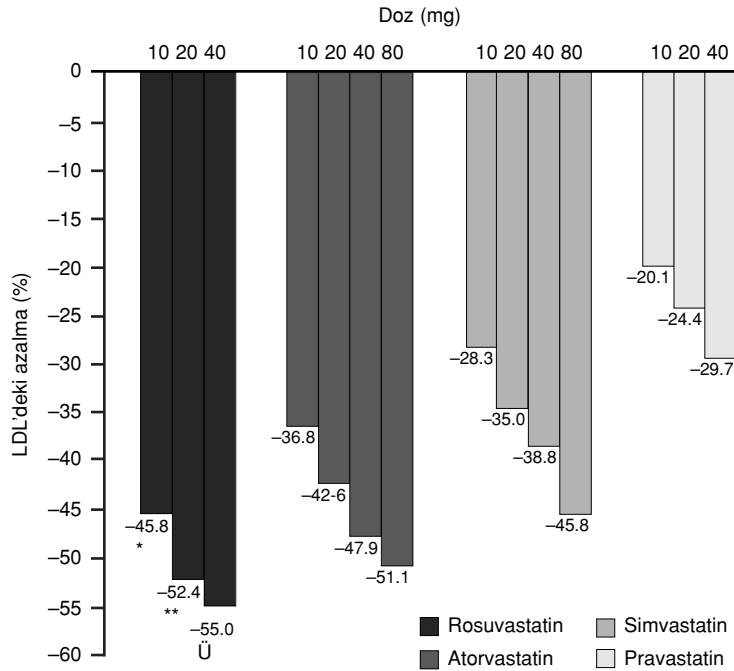
Statinlerin etki mekanizması ve etkinliklerine bakış

Tüm statin moleküllerinin ortak noktası sahip oldukları HMG benzeri yapıya sahip olan dihidroksiheptenoic acid zinciridir. Bu zincir HMG-CoA redüktaz enzimi için yalancı bir substrat oluşturarak enzimin aktif bölgesine bağlanır ve kompetitif bir inhibisyona neden olur. Bu inhibisyon neticesinde Asetil CoA'dan mevalonik asit sentezi gerçekleşemez ve kolesterol sentezi inhibe olur. Hücre içinde sentezlenen kolesterolün azalması karaciğer hücre yüzeyinde bulunan LDL ve VLDL reseptörlerinin sayıca artıp aktifleşmesine neden olur. Bu reseptörler dolaşımda bulunan LDL ve VLDL'yi yakalayıp karaciğer hücresine alarak plazmadaki miktarlarının azalmasına neden olur. Yani statinlerin kolesterol düşürücü etkileri bir yandan hücre içi sentezi azaltıp, diğer yandan da dolaşımdaki LDL'nin hücre içine alınmasını sağlayarak gerçekleşir. Tüm statinlerin ortak olarak sa-

hip oldukları dihidroksiheptenoic acid zinciri dışında kalan bölümleri önemli farklılıklar gösterir.^[3] Bu yapısal farklılıklar HMG-CoA redüktaz enziminin aktif parçasına olan afinite, karaciğer ve karaciğer dışı dokulara girme oranı, sistemik dolaşımda bulunma oranı ve metabolik transformasyon/eliminasyon hızı gibi özelliklerin statinler arasında farklılık göstermesine neden olur. Bu özellikler statinlerin etkinliğini belirlemede oldukça önemlidir. Bir statinin etkinliğinin yüksek olması için: (i) enzimin aktif kısmına olan afinitesinin yüksek olması, (ii) karaciğer hücreleri için selektivitesinin yüksek olması, (iii) sistemik dolaşıma geçme oranının düşük olması ve (iv) yarılanma ömrünün uzun olması gereklidir.^[4]

Statinler ve HMG-CoA redüktaz afinitesi

İstvan ve Deisenhofer^[5] 2001 yılında farklı statinlerin HMG-CoA redüktaz enzimiyle olan bağlanma şekillerini Science dergisinde elektron yoğunluklu harita (electron-density map) fotoğraflarıyla belgelemiştir (Şekil 1). Oldukça karmaşık bir ilişkinin teşhir edildiği bu şekillerde dikkati çeken, bazı bağlanma bölgelerinin tüm statinler için ortak olmasına karşın rosuvastatin ve atorvastatinde diğer statinlerde bulunmayan farklı bağlanma bölgelerinin varlığıdır. Rosuvastatin ve atorvastatin sadece bağlantı sayısı değil, bağlanma



Şekil 2. STELLAR çalışmasında farklı statinlerin değişik doz aralıklarında LDL kolesterol düşürücü etkileri karşılaştırılmış ve mevcut doz aralıklarında en etkin statinin rosuvastatin olduğu sonucu elde edilmiştir. Rosuvastatin ortalama olarak atorvastatine göre %8, simvastatine göre %18, pravastatine göre ise %26 oranında daha fazla LDL düşüşü sağlamıştır.

kalitesi (daha kuvvetli bağlarla bağlanma) açısından da diğer statinlere üstünlük sağlarılar (bağlanma entalpilerinin yüksek olması). Sahip olduğu floro fenil grubu ve polar metan sulfonamid grubu sayesinde HMG-CoA redüktaz enzimiyle en fazla sayıda aktif bağlanma bölgesine sahip olan molekül rosuvastatindir (Şekil 1).

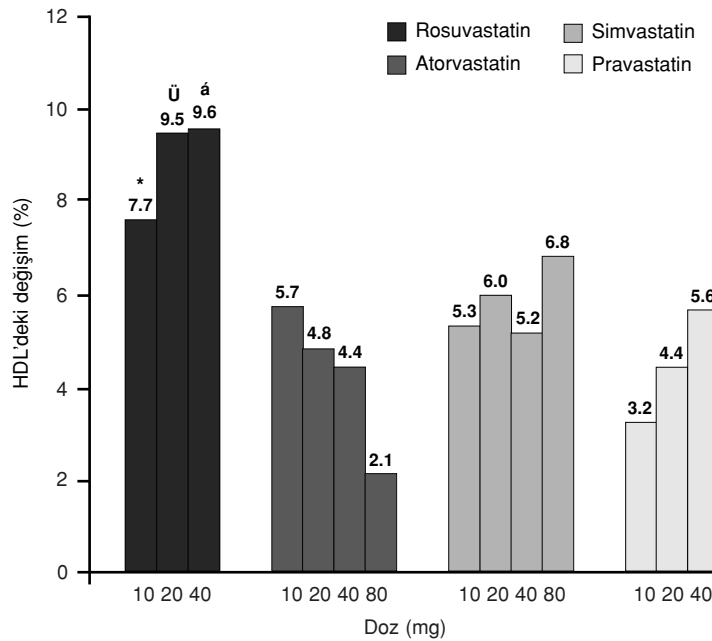
Lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin gibi statinlerin hepatik HMG-CoA redüktaz inhibisyon etkileri sirkadiyen değişkenlik gösterir. Yani bu statinler sabah alındıklarında akşam alınmış kadar etki göstermezler.^[6] Oysa rosuvastatin ve atorvastatinin sabah ya da akşam alınması inhibisyon derecesini etkilememektedir.^[6] Bunun nedeninin bağlanma farklılıklarına ek olarak sahip oldukları uzun yarılanma ömürleri olduğu düşünölmektedir. Şöyle ki; lovastatin gibi nispeten kısa yarılanma ömürlü ilaçların etkinliğinin 24 saatin sonuna doğru azaldığı, HMG-CoA enzim aktivitesinin tekrar canlandığı bildirilmekte ve bu statinlerin özellikle karaciğerde kolesterol sentezinin daha fazla olduğu gece saatlerinde etkin olabilmesi için gece kullanılması önerilmektedir. Rosuvastatin ve atorvastatin kullananlarda ise uzun yarılanma ömürleri nedeniyle HMG-CoA enzimi aktivitesinin hep süprese kaldığı, bu nedenle sabah veya akşam almanın farklılık yaratmadığı belirtilmektedir.

Karaciğer selektivitesi

Kolesterol sentezi büyük oranda karaciğerde gerçekteştiği için statinlerin özellikle karaciğer hücrelerindeki HMG-CoA redüktaz için selektif olmaları istenir. Diğer bölgelerdeki yüksek etkinlik karaciğerdeki inhibisyon gücünü azaltacağı gibi potansiyel olarak yan etkilerin artmasına da neden olabilir. Genelde statinlerin karaciğer hücresi için selektivitesi yüksektir. Ancak daha az lipofilik olan (veya daha hidrofilik olan) pravastatin ve rosuvastatin gibi ajanların hepatik selektivitesinin göreceli olarak daha yüksek olması beklenebilir. Bunun nedeni lipofilik özelliği yüksek olan ajanların birçok hücreye pasif difüzyonla geçebilme potansiyeline sahip olmasıdır. Oysa hidrofilik özelliktekiler sadece organik anyonlara yüksek afiniteli aktif taşıyıcılar eksprese edebilen hücreler (karaciğer hücresi buna örnektir) tarafından yüksek oranda içeri alınırlar.^[7] Karaciğer selektivitesini belirlemek amacıyla hepatositlerde kolesterol inhibisyonu için gerekli statin dozunu (IC50) saptamaya yönelik deneysel modellerde en düşük dozla inhibisyon yapan molekülün rosuvastatin olduğu gözlemlenmiştir.^[8]

Sistemik dolaşımında bulunma oranı

Mevcut statinlerin sistemik dolaşımında bulunma oranları düşüktür. Sistemik dolaşımındaki miktar etkin-



Şekil 3. STELLAR çalışmasında farklı statinlerin değişik doz aralıklarında HDL üzerine etkileri de karşılaştırılmıştır. Rosuvastatin, simvastatin ve pravastatinde doz artışıyla birlikte HDL üzerine olumlu etki belirginleşirken atorvastatinde artan dozla birlikte HDL artırıcı etki anlamlı derecede azalmaktadır. *: p<0.002 vs pravastatin 10 mg; Ü: p<0.002 vs atorvastatin 20, 40, 80 mg, simvastatin 40 mg, pravastatin 20, 40 mg; á: p<0.002 vs atorvastatin 40 mg, simvastatin 40 mg, pravastatin 40 mg.

likten ziyade yan etki için bir kriter olarak ele alınabilir. Örneğin yüksek oranda sistemik dolaşımında bulunan serivastatin (sistemik bulunurluk oranı %60) yüksek kas toksisitesi nedeniyle piyasadan çekilmiştir.

Yarılanma ömrü

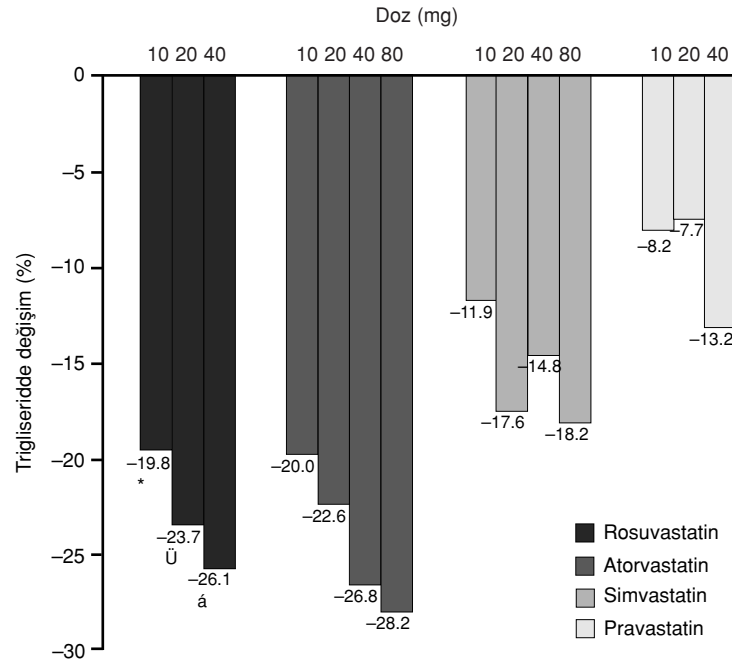
Lovastatin, pravastatin, simvastatin ve fluvastatin gibi moleküllerin yarılanma ömrü 1-2 saat civarındayken atorvastatinin yarılanma ömrü 14 saattir.^[9] Tüm statinler arasında en uzun yarılanma ömrü ise yaklaşık 19-20 saat ile rosuvastatine aittir.^[10] Daha uzun süreli yarılanma ömrü etkinliği artıran bir parametre olarak kabul edilmektedir.

Özetlemek gerekirse sahip oldukları farmakolojik özellikler değerlendirildiğinde sırasıyla rosuvastatin ve atorvastatinin diğerlerine kıyasla daha etkin statinler olmasını beklemek yanlış olmayacaktır. Ancak hangi statinin ne derece etkin kolesterol düşüşü sağladığına karar verebilmek için kafa kafaya karşılaştırmalı, randomize klinik çalışmaların sonuçlarına bakılmalıdır.

Statinlerin etkinliklerini karşılaştıran randomize klinik çalışmalar

LDL kolesterol. Rosuvastatin öncesi dönemde statinler arasında yapılan karşılaştırmalı etkinlik çalışmaları en potent statin olarak atorvastatini göster-

mektedir. Rosuvastatin molekülünün keşfedilmesiyle birlikte bu yeni statinin diğer statinlerle karşılaştırıldığı çok sayıda randomize çalışma planlanmıştır. Bu çalışmalar arasında en geniş kapsamlı olanı (aslında bugüne kadar yapılan tüm statin etkinlik çalışmaları arasında en büyük ölçekli olanı) çok merkezli STELLAR çalışmasıdır.^[11] Bu çalışmada rosuvastatin (10-40 mg), atorvastatin (10-80 mg), simvastatin (10-80 mg) ve pravastatin (10-40 mg) değişik doz aralıklarında birbirleriyle karşılaştırılmışlardır. İki bin dört yüz otuz bir hastanın dahil edildiği altı hafta takipli çalışmada ayrıca ATP III hedeflerine ulaşma oranları da değerlendirilmiştir. Sonuç olarak mevcut doz aralıklarında rosuvastatin; atorvastatine göre %8, pravastatine göre %26, simvastatine göre %18 oranında daha fazla LDL düşüşü sağlamıştır (Şekil 2). Rosuvastatinin başlangıç dozu olan 10 mg ile ATP III hedefine ulaşma oranı %82 iken atorvastatin 10 mg'lık başlangıç dozuyla bu oran %69'da kalmıştır. Diğer yandan, rosuvastatinin maksimum dozu olan 40 mg ile ATP III hedefine ulaşma oranı %89, atorvastatin maksimum dozu olan 80 mg ile bu hedefe ulaşma oranı %85 olarak bulunmuştur. Farklı hasta popülasyonlarında yapılan randomize kontrollü diğer çalışmalarda da (URANUS,^[12] ANDROMEDA,^[13] CORALL,^[14] MERCURY-I,^[15] ARIES,^[16] COMETS,^[17] DISCOVERY,^[18] ECLIPSE,^[19] PULSAR,^[20] STARSHIP^[21]) ro-



Şekil 4. STELLAR çalışmasında farklı statinlerin değişik doz aralıklarında trigliserid üzerine etkileri de karşılaştırılmıştır. Rosuvastatin ve atorvastatinin trigliserid düşürmede diğer statinlere göre daha etkin oldukları görülmektedir. *: p<0.002 vs pravastatin 10 20 mg; Ü: p<0.002 vs simvastatin 20, 40, mg; á: p<0.002 vs simvastatin 40 mg, pravastatin 40 mg.

suvastatinin eşdeğer miligram dozunda diğer statinlerden daha fazla LDL düşüşü sağladığı sonucu doğrulanmıştır.

Bugüne kadar rosuvastatinle yapılan etkinlik çalışmalarına toplu olarak bakıldığında 20.000 hastalık bir sayıya ulaşıldığı görülmektedir. Bu hastalar arasında ileri yaş (>65 yaş; %31) hipertansiyon (%52), diyabet (%17), kardiyovasküler hastalık (%36), böbrek fonksiyon bozukluğu (%53) gibi riskli gruplar da yüksek oranda yer almıştır. Genel değerlendirme yapıldığında rosuvastatin 5, 10, 20 ve 40 mg dozlarıyla sırasıyla %43, %51, %57 ve %63'e varan oranlarda LDL düşüşü sağlamaktadır.^[22]

LDL dışı lipid parametreleri

Kolesterol tedavi kılavuzlarında LDL kolesterolden sonra ikincil tedavi hedefi olarak non-HDL kolesterol (Total kolesterol-HDL kolesterol) gösterilmektedir.^[23] Dolayısıyla statinlerin bu parametreye olan etkisi de oldukça önemlidir. Non-HDL kolesterolün LDL dışında kalan en önemli belirleyicileri trigliserid ve HDL kolesterol düzeyleridir. STELLAR çalışmasında.^[11] trigliserid düşürmede en etkin ajanların rosuvastatin ve atorvastatin olduğu görülmüştür (Şekil 3). HDL üzerine olumlu etkiye bakıldığında rosuvastatinin olumlu etkisi dozla birlikte artarken atorvastatinde doz arttıkça HDL üzerine olumlu etkinin azaldığı dikkati çekmektedir (40 mg rosuvastatin HDL'yi %9.6 oranında yükseltirken 80 mg atorvastatinde bu oran %2.1'dir ve rosuvastatin den anlamlı derecede daha düşüktür) (Şekil 4). Atorvastatinin artan dozla birlikte HDL üzerine olumlu etkisinin azalması başka çalışmalarda da gözlenmiş olup mekanizması açık değildir.

Farklı statinlerin metabolik sendromlu hastalardaki etkinliğini diğer statinlerle kıyaslayan randomize bir çalışmada hem LDL kolesterol hem de non-HDL kolesterol hedefine ulaşmada kullanılan doz aralıklarında en etkin molekülün rosuvastatin olduğu gösterilmiştir. Ballantyne ve ark.nın^[24] bu bulgusu daha sonra Shepherd ve ark.^[25] tarafından da doğrulanmıştır.

Sonuç olarak, 1980'li yıllardan itibaren kullanıma girerek kardiyovasküler morbidite ve mortalitede ciddi azalma sağlayan statinler günümüzün vazgeçilmez ilaçları haline almışlardır. Klinik çalışmaların LDL kolesterol için "ne kadar düşük, o kadar iyi" yönünde sonuçlar vermesi ve buna paralel olarak tedavi kılavuzlarında LDL hedeflerinin gün be gün daha da aşağı değerlere çekilmesi, bu hedeflere ulaşmada potent statinlerin önemini artırmıştır. 2003 yılında ABD'de FDA onayı alarak klinik kullanıma sunulan

rosuvastatin, gerek LDL gerekse non-HDL kolesterol üzerine olan potent etkisiyle hiperkolesterolemi tedavisinde önemli bir tedavi alternatifi olarak dikkat çekmektedir.

Rosuvastatin hakkında kısa kısa

- 2003 yılında ailevi ve ailevi olmayan hiperkolesterolemi ile miks tip dislipidemi tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı almıştır.
- Onay almış doz aralığı 10-40 mg/gün'dür. Klasisik başlangıç dozu olan 10 mg ile LDL kolesterolde %50, trigliseridde %19, total kolesterolde %35 azalma sağlar. HDL kolesterolü %8 artırır.
- Başlangıç dozunda en fazla LDL kolesterol düşüşü sağlayan statindir.
- Alındıktan 3-5 saat sonra pik plazma konsantrasyonuna erişir. 19 saat ile statinler arasında en yüksek plazma yarılanma ömrüne sahiptir.
- Günde tek doz kullanılır. Sabah ya da akşam; aç ya da tok alınması etkinliğini değiştirmez.
- Diyabet ve metabolik sendrom gibi HDL düşüklüğü ve trigliserid yüksekliğiyle karakterize dislipidemi durumunda etkinliğinde bir azalma olmaz.
- Rosuvastatin hem hepatik, hem de renal yolla elimine edildiğinden, karaciğer ve böbrek yetersizliği durumunda 5 mg gibi düşük başlangıç dozları tercih edilmelidir.
- Siklosporin, varfarin, fibrik asit türevleri ve anti-asitlerle ilaç etkileşimi yapabileceğinden dikkatli kullanılmalı ve bu ilaçlarla kullanılacaksa, tercihen başlangıç dozu olarak 5 mg seçilmelidir.

Kaynaklar

1. Endo A. The origin of the statins. 2004. *Atheroscler Suppl* 2004;5:125-30.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
3. Istvan E. Statin inhibition of HMG-CoA reductase: a 3-dimensional view. *Atheroscler Suppl* 2003;4:3-8.
4. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atherosclerosis Suppl* 2003;4:9-14.
5. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001;292:1160-4.
6. Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:472-7.

7. Hsiang B, Zhu Y, Wang Z, Wu Y, Sasseville V, Yang WP, et al. A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J Biol Chem* 1999;274:37161-8.
8. Brown CDA, Windass A, Bleasby K, Lauffart B. Rosuvastatin is a high affinity substrate of hepatic organic anion transporter OATP-C. *Atherosclerosis Suppl* 2001;2:90.
9. Shepherd J. The statin era: in search of the ideal lipid regulating agent. *Heart* 2001;85:259-64.
10. Warwick MJ, Dane AL, Raza A, Schneck DW. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and safety of the new HMG-CoA reductase inhibitor ZD4522. *Atherosclerosis* 2000;151:39.
11. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
12. Berne C, Siewert-Delle A, on behalf of the URANUS study investigators. Use of rosuvastatin versus atorvastatin in type 2 diabetes mellitus subjects: results of the URANUS study. 74th European Atherosclerosis Society Congress. April 21, 2004, Sevilla, Spain: *Atherosclerosis* 2004;5(Suppl 1):107. [Abstract]
13. Betteridge JD, Gibson M, on behalf of the ANDROMEDA study investigators. Effect of rosuvastatin and atorvastatin on LDL-C and CRP levels in patients with type 2 diabetes: results of the ANDROMEDA study. 74th European Atherosclerosis Society Congress. April 21, 2004, Sevilla, Spain: *Atherosclerosis* 2004;5 (Suppl 1):107-8. [Abstract]
14. Franken AAM, Wolffenbuttel BHR, Vincent HH, on behalf of the Dutch CORALL Study Group. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes. 74th European Atherosclerosis Society Congress. April 21, 2004, Sevilla, Spain: *Atherosclerosis* 2004;5(Suppl 1): 118. [Abstract]
15. Schuster H, Barter PJ, Stender S, Cheung RC, Bonnet J, Morrell JM, et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J* 2004;147:705-13.
16. Ferdinand KC, Clark LT, Watson KE, Neal RC, Brown CD, Kong BW, et al. Comparison of efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin in African-American patients in a six-week trial. *Am J Cardiol* 2006 ;97:229-35.
17. Stalenhoef AF, Ballantyne CM, Sarti C, Murin J, Tonstad S, Rose H, et al. A comparative study with rosuvastatin in subjects with metabolic syndrome: results of the COMETS study. *Eur Heart J* 2005; 26:2664-72.
18. Strandberg TE, Feely J, Sigurdsson EL; DISCOVERY study group. Twelve-week, multicenter, randomized, open-label comparison of the effects of rosuvastatin 10 mg/d and atorvastatin 10 mg/d in high-risk adults: a DISCOVERY study. *Clin Ther* 2004;26:1821-33.
19. Faergeman IO, Sosef F, Duffield E on behalf of the ECLIPSE study investigators. Efficacy and tolerability of rosuvastatin and atorvastatin when force-titrated in patients with the metabolic syndrome as defined by the International Diabetes Federation: results from the ECLIPSE study. *Diabetologia* 2006;49(Suppl 1):745 [Abstract 1235]
20. Clearfield MB, Amerena J, Bassand JP, Hernández García HR, Miller SS, Sosef FF, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin 10 mg and atorvastatin 20 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia-Pro prospective study to evaluate the Use of Low doses of the Statins Atorvastatin and Rosuvastatin (PULSAR). *Trials* 2006;7:35.
21. Lloret R, Ycas J, Stein M, Haffner S. STARSHIP Study Group. Comparison of rosuvastatin versus atorvastatin in Hispanic-Americans with hypercholesterolemia (from the STARSHIP trial). *Am J Cardiol* 2006;98:768-73.
22. McKenney JM. Efficacy and safety of rosuvastatin in treatment of dyslipidemia. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:1033-47.
23. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
24. Ballantyne CM, Stein EA, Paoletti R, Southworth H, Blasetto JW. Efficacy of rosuvastatin 10 mg in patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91:25C-27C.
25. Shepherd J, Hunninghake DB, Barter P, McKenney JM, Hutchinson HG. Guidelines for lowering lipids to reduce coronary artery disease risk: a comparison of rosuvastatin with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin for achieving lipid-lowering goals. *Am J Cardiol* 2003;91:11C-17C.